

Níveis de GABA, Serotonina, Dopamina, Adrenalina e Noradrenalina em Touros de Lide e Bovinos Produtores de Carne sob Stress - Levels of GABA, Serotonin, Dopamine, Epinephrine and Norepinephrine in Bullfighting Bulls and Meat Cattle under Stress

Gouveia, Augusto J.¹ | Martins, Vítor C.² | Esteves, Eurico³ | Almeida, Armando⁴

¹ *PhD.* Instituto Nacional Investigação Agrária e Veterinária, Oeiras, Portugal. Contacto: augusto.gouveia@iniav.pt

² *MSc.* Unidade Estratégica de Investigação de Sistemas Agrários, Florestais e Sanidade Vegetal, INIAV, Oeiras, Portugal.

³ *DVM.* Matadouro Regional de Mafra, Portugal.

⁴ *PhD.* Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde, Escola de Medicina, Universidade do Minho, Portugal.

Resumo

O Touro de Lide é um expoente de agressividade, animal mítico e selvagem de difícil abordagem, talvez por isso, pouco estudado.

As circunstâncias que fazem com que as estimulações adrenérgicas se tornem pró-nociceptivas em vez de anti-nociceptivas em modelos animais permanecem mal compreendidas ^[4].

Foram estudados 10 touros de lide (bravos) e 10 bovinos produtores de carne (mansos), dos quais, logo após o abate, foi recolhido e analisado o sangue, com o objectivo de se determinar os níveis de GABA, Serotonina, Dopamina, Adrenalina e Noradrenalina.

Apenas o GABA mostrou diferenças extremamente significativas sendo os valores mais altos nos touros mansos; não existem diferenças significativas entre os grupos no que respeita aos níveis de Catecolaminas e de Serotonina. Em relação ao GABA, a sua diminuição nos bravos poderá estar na base de mecanismos de desinibição da dor. Pelo contrário, nos mansos, os valores mais altos poderão resultar de níveis de medo mais elevados, com possível aumento dos níveis de analgesia endógena.

PALAVRAS-CHAVE: Neurotransmissores | GABA | Serotonina | Adrenalina | Noradrenalina | Dopamina | Dor | Stress | Bovino | Touro de Lide.

Abstract

The bullfighting bull is an exponent of aggression, a mythical and wild animal of difficult approach and perhaps for that reason it is understudied.

The circumstances that cause adrenergic stimulation to become pro-nociceptive rather than anti-nociceptive in animal models remain poorly understood ^[4].

A total of 10 bullfighting bulls and 10 meat cattle were studied, from which, after the slaughter, blood was collected and analyzed to determine the levels of GABA, Serotonin, Dopamine, Adrenaline and Noradrenaline.

Only the GABA showed very significant differences being the highest values in the meat bulls; there are no significant differences between the groups in respect to catecholamine and serotonin levels.

Regarding GABA, its decrease in the bullfighting bull might be the basis of the mechanisms of disinhibition of pain. On the contrary, in the meat cattle, higher values may result from higher levels of fear, with possible increase in levels of endogenous analgesia.

KEYWORDS: Neurotransmitters | GABA | Serotonin | Adrenalin | Noradrenalin | Dopamine | Pain | Stress | Cattle | Bullfighting bulls.

INTRODUÇÃO.

A analgesia, elimina completamente muitos dos impulsos da dor ^[31] sendo que, os sistemas de modulação da dor partilham muitos neurotransmissores ^[27]. Vários são os transmissores envolvidos no sistema analgésico, em particular a serotonina ^[10].

O córtex pré-frontal e o insular desempenham um papel importante na modulação e de percepção da dor ^[7], mas a modulação do sinal nociceptivo ocorre no SNP pela acção de neuromediadores (serotonina) e no SNC pela libertação de neurotransmissores (noradrenalina, serotonina e dopamina) ^[35].

Os sinais anti-nociceptivos descendentes, serotonina e noradrenalina, bloqueiam os sinais da dor impedindo-os de atingir o cérebro ^[28] mais, na via noradrenérgica os receptores 2 α e β participam na modulação da analgesia ^[37], de facto, os neurotransmissores libertados dos axónios descendentes podem bloquear o sinal de dor ascendente ^[27].

Igualmente, a libertação de neurotransmissores pelos neurónios da retina: ácido γ -aminobutírico (GABA), dopamina, e serotonina, funcionam também como inibidores ^[10].

O SNS controla as reacções de "Fuga ou Luta" aumentando o estado de vigília ^[33] dimanando daqui, que as catecolaminas são incumbidas de pôr o animal em estado de alerta, preparando-o para lutar ou fugir ^[25].

GABA

No corno dorsal da medula espinhal, cerca de 30 a 40% dos neurónios são de inibição, usando o ácido GABA como seu inibidor mais rápido.^[5,32], o seu papel muda de excitatório para inibitório aquando do desenvolvimento do cérebro na idade adulta^[21]. As vias noradrenérgicas, e dopaminérgicas também participam da analgesia induzida pelo GABA^[34]. Os receptores de GABA mais abundantes no SNC consistem nos receptores ionotrópicos GABA_A.^[24].

SEROTONINA

Os receptores de serotonina na medula espinhal contribuem para a acção anti-nociceptiva^[27]. A serotonina desempenha ainda, um papel importante como neurotransmissor na inibição da agressão^[3] e, executa um papel específico na mediação da inibição comportamental^[6]. A serotonina espinhal exerce uma influência inibitória dos mecanismos de sinalização de dor, por lesão do SNP^[38] e, a sua recaptação bem como a da norepinefrina conduz à inibição da dor na via descendente^[18].

DOPAMINA

A neurotransmissão dopaminérgica desempenha um papel central na modulação da dor, percepção e analgesia^[30] e, processa a dor a múltiplos níveis do SNC^[16,22]. A activação dos receptores D₁ no córtex insular parece atenuar a dor relacionada com o comportamento^[39].

Em bovinos, a distribuição regional de dopamina e de noradrenalina no SNC não é homogénea, sendo similar a outras espécies de mamíferos^[9].

ADRENALINA

O problema com a libertação de adrenalina na dor é que o Organismo, não pode ao mesmo tempo "lutar ou fugir" e manter intactas as suas funções fisiológicas normais^[14]. Na modulação da dor, tanto a adrenalina como a noradrenalina, ocupam os receptores 2 α no tracto ascendente da medula espinhal, bloqueando a transmissão da dor para o cérebro^[13]. A adrenalina que bloqueia os receptores α 2 vem do cérebro e não ocorre apenas nos níveis circulantes, colaborando na inibição descendente^[28].

NORADRENALINA

A noradrenalina inibe a transmissão de sinais nociceptivos na medula espinhal devido à acção sobre 2 adrenoceptores pré-sinápticos (particularmente o 2_A)^[1,27]. O papel principal da norepinefrina, tal como da adrenalina, é a excitação, pode pensar-se em ambas como um sistema de "backup"^[15]. Na medula espinhal a noradrenalina bloqueia a transmissão^[19], os mecanismos

noradrenérgicos produzem então, uma poderosa inibição da dor e a sua eficácia anti-nociceptiva é aumentada em dores neuropáticas ^[26].

STRESS

Os efeitos do stress têm sido encontrados em sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos ^[2]. Na resposta aguda ao stress, há um aumento importante de noradrenalina ^[4]. A modulação da dor é activada por stress, medo e exercício intenso ^[8]. O efeito fisiológico básico da dor no sistema endócrino é de stress severo ^[17].

Este estudo tem como objectivo clarificar eventuais alterações nos níveis dos neurotransmissores GABA, Serotonina, Dopamina, Adrenalina e Noradrenalina, em Touros de Lide e em Bovinos Produtores de Carne sob Stress.

MATERIAL E MÉTODOS

Num período de cerca de 24 horas, os Touros de Lide (TL) passam da calma criação extensiva, ao transporte para a Praça de Touros, são encurralados, presos para embolamento, novamente encurralados, saem para a arena, são-lhes cravadas pelo menos 5 bandarilhas, são pegados pelos forcados, regressam aos curros, novamente presos e retirados os arpões das bandarilhas, são transportados ao matadouro, separados em curros e depois abatidos sem dor. Os Bovinos Produtores de Carne (BPC) provenientes das explorações são transportados, encurralados e abatidos sem dor.

No Matadouro Regional de Mafra, licenciado sob o Registo PTR95, foram aleatoriamente testados em maio, 10 TL e 10 BPC, todos machos e adultos.

Apresentam-se os TL identificados por números e os BPC por letras, com os valores arredondados.

Após insensibilização por morte cerebral foi recolhido sangue cerca de 20s depois, para Eurotubos com gel de separação de soro e capacidade para 5 ml de sangue total, transportados de imediato para o laboratório de análises – LABAMARO, sob licença da ARSLVT nº 00101L/2008 e com o nº de registo da ERS - E107514; Certificado pela NP EN ISO 9001 e pela EIC; aqui foram centrifugados a 3500 rpm/10 minutos, após separação do soro foi este congelado para as posteriores análises de: Catecolaminas – técnica executada por HPLC (Shimadzu) com detecção electroquímica (550mV) após extracção em fase sólida; Serotonina - técnica executada por HPLC (Shimadzu) com detecção electroquímica (450mV) após extracção por precipitação; GABA - técnica executada por HPLC (Shimadzu) com detecção em fluorescência (ex.330λ/em.418λ) após derivatização com ortoftalaldeído/2-mercaptoetanol. Todos os dados registados foram analisados através do *software SPSS V12* complementado com a folha de cálculo *Microsoft Office Excel 2013* com "*Kaddstat: statistical analysis plug-in to Excel Microsoft Excel*" ^[11], onde se

estabeleceram a análise e o apuramento de dados, tanto para os TL como para os BPC, como médias, máximos, mínimos e o desvio padrão, bem como a elaboração de Diagramas de Extremos e Quartis (*Boxplot*). O tratamento estatístico consistiu na aplicação do Teste "*T-student*" com um objetivo inferencial e confirmatório quanto à diferença nos 2 grupos e relativos às variáveis observadas: GABA (mg/dL), Serotonina ($\mu\text{g/L}$), Dopamina (ng/L), Adrenalina (ng/L) e Noradrenalina (ng/L).

A análise de clusters ou análise de agrupamento foi aplicada a essas variáveis com a finalidade de se encontrar uma partição dos elementos, e assim obter a identificação de grupos homogêneos onde a homogeneidade dos elementos que se inserem em cada grupo (homogeneidade intra-grupos) e a diferença entre grupos (heterogeneidade inter-grupos) foi considerada. No princípio dos métodos agregação hierárquico possuímos tantos grupos quantos os casos onde, a iteração inicial começa por agrupar os 2 primeiros casos e assim sucessivamente para as iterações seguintes. Estas vão agrupando casos ou grupos prévios de modo a alcançar-se um grupo único com todos os elementos na última iteração.

Na aplicação do método considerou-se as variáveis normalizadas, a distância Euclidiana e o método "*between-groups linkage*" que no SPSS é equivalente ao método da ligação média entre grupos "*average linkage*" ^[23] onde a distância entre grupos é avaliada para cada possível combinação de pares de casos ou grupos sendo dada pelo valor médio das distâncias/semelhanças entre eles.

Análise de potência e tratamento de dados: baseado num delineamento experimental com 2 grupos (TL e BPC), considerando uma variabilidade experimental de 15% (valor β de 0,15 produzindo uma potencia F central de 0,85) e, considerando como modificações relevantes mais de 20% dos valores médios de cada grupo com um nível de confiança de 95% (valor α de 0,05), estima-se a necessidade de um mínimo de 9 animais por grupo.

RESULTADOS

Os resultados obtidos nas análises ao GABA, serotonina, dopamina, adrenalina e noradrenalina, consideradas as médias, máximos e mínimos bem como o desvio padrão dos 2 grupos em estudo, são os que se apresentam na Tabela I para os TL e na Tabela II para os BPC.

Tabela I
Touros de Lide

	GABA mg/dL	Serotonina µg/L	Dopamina ng/L	Adrenalina ng/L	Noradrenalina ng/L
Média	0,02	590	34	19495	167
Máximo	0,03	936	80	117268	432
Mínimo	0,01	124	19	975	40
Desvio Padrão	0,01	303	19	34867	129

Tabela II
Bovinos Produtores de Carne

	GABA mg/dL	Serotonina µg/L	Dopamina ng/L	Adrenalina ng/L	Noradrenalina ng/L
Média	0,05	870	39	26951	157
Máximo	0,08	1838	78	115848	657
Mínimo	0,02	151	10	885	30
Desvio Padrão	0,02	505	26	43594	211

No que aos TL concerne, são notoriamente observáveis os menores valores apurados para as médias de: GABA, Serotonina, Dopamina e Adrenalina bem como a pequena dissemelhança relativamente à Noradrenalina.

Pelo contrário, os dados dos BPC, são todos superiores à exceção da Noradrenalina ainda que por pouco, como referido.

Particularmente relevantes em ambos os casos são as amplitudes comprovadas em todos os parâmetros, testados aliás, pelos desvios padrão encontrados.

Na Tabela III apresentam-se os valores médios das variáveis (GABA, Serotonina, Dopamina, Adrenalina e Noradrenalina para os dois grupos TL e BPC com o respectivo valor do teste T e nível de significância para se aferir das suas diferenças. No caso do GABA, o teste é igual a 5.072. Como o p-valor é 7.95E-E5, é menor que 0,001*** implica rejeitar a hipótese nula de igualdade entre as médias, a um nível de 99.9%. Nas restantes variáveis o nível de significância para o teste T é superior a 5% pelo que se aceita a hipótese nula de igualdade entre as respectivas médias.

A diferença é extremamente significativa para o GABA (Figura 1) mas, não é significativa para os restantes parâmetros.

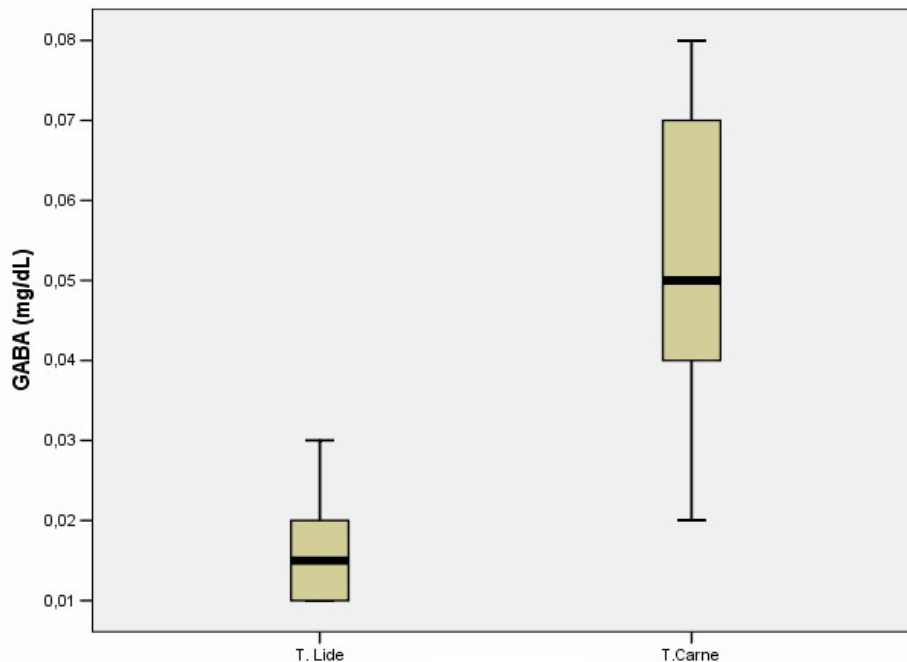


Figura 1

“Whisker ou boxplot” mostra a distribuição dos dados em quartis e destaca a média e os valores atípicos.

Tabela III

Médias, Valor do Teste de T e Nível de Significância para as variáveis observadas

	Médias		g. l.	Valor T	Significância (Bilateral)	
	T L	BPC				
GABA (mg/dL)	0,02	0,05	18	5,072	0,000	0,001
Serotonina (µg/L)	590	870	18	1,496	0,152	n. s.
Dopamina (ng/L)	34	39	18	0,495	0,626	n. s.
Adrenalina (ng/L)	19495	26951	18	0,422	0,678	n. s.
Noradrenalina (ng/L)	167	157	18	0,147	0,885	n. s.

Na Tabela IV apresentam-se os resultados pertencentes à evolução da análise de “Cluster” nomeadamente quanto a grupos intervenientes, valor de coeficiente de agregação, diferença entre coeficientes e número de grupos. Nele, verifica-se um salto nos valores de coeficiente entre os estágios 15 e 16 com uma diferença de 0,241. Este é um valor relevante que encontramos na lista com as diferenças entre os coeficientes de aglomeração. Assim, podemos optar por parar os agrupamentos após o estágio 15 com a formação de 5 grupos.

Tabela IV
Coeficientes de Aglomeração e “Cluster” intervenientes dos Grupos
para os Diferentes Estágios da Análise

Últimos Estágios	“Cluster” Combinado		Coeficientes	Diferença entre Coeficientes	Número de Grupos	Estágio onde aparece pela primeira vez	
	“Cluster”1	“Cluster”2				“Cluster”1	“Cluster”2
15	8	12	2,464	0,241	6	0	13
16	1	11	2,705	0,308	5	11	9
17	1	17	3,014	0,667	4	16	12
18	1	8	3,680	0,262	3	17	15
19	1	3	3,942		2	18	14

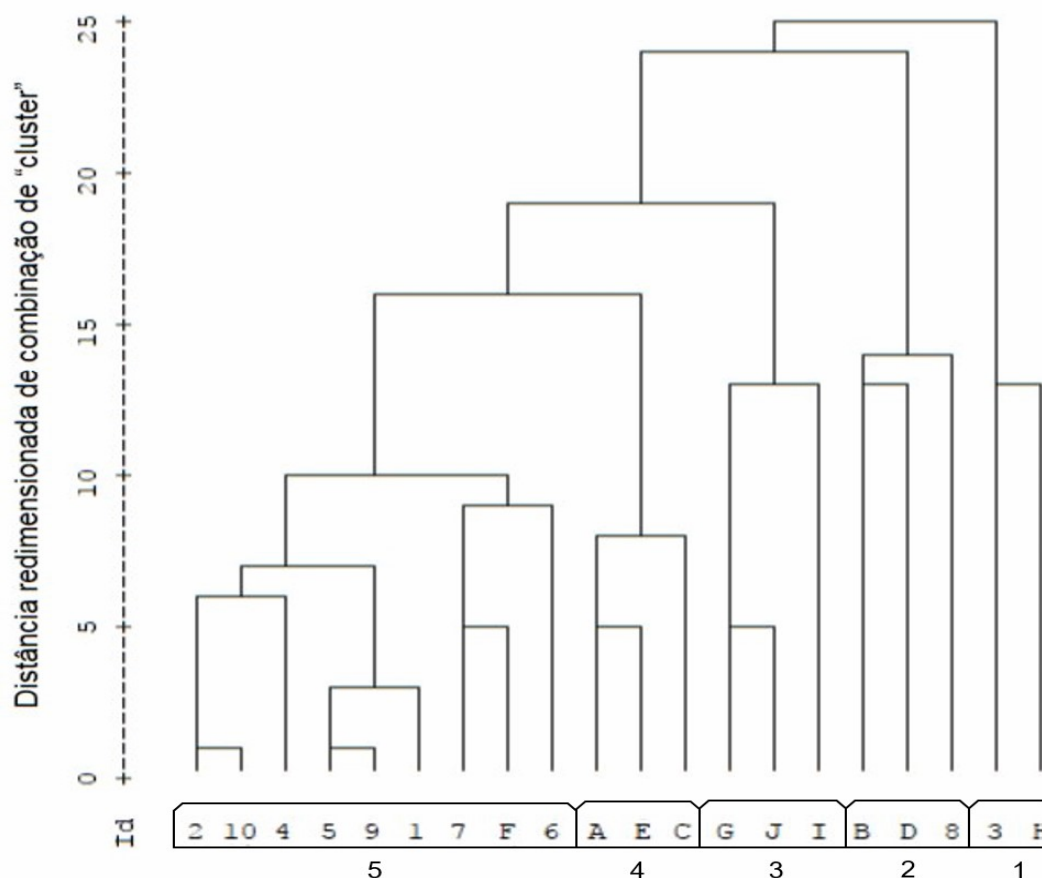


Figura 2
Dendrograma (ligações médias entre grupos – “average linkage”)

Na figura 2 está representado o Dendrograma obtido através da aplicação da análise de Cluster e verifica-se:

- O grupo 5 com nove elementos (1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10 e F), pode classificar-se como predominante de TL ao conter sete destes e, apenas um BPC.

- Os grupos 3 e 4, ambos com três elementos respetivamente (G, J e I) e (A, C e E), apresentando apenas BPC.
- O grupo 2 (misto) com três elementos (B, D e 8).
- O grupo 1 (misto) com dois elementos (3 e H)

Todos os 5 agregados (Análise de Cluster), são bastante relevantes.

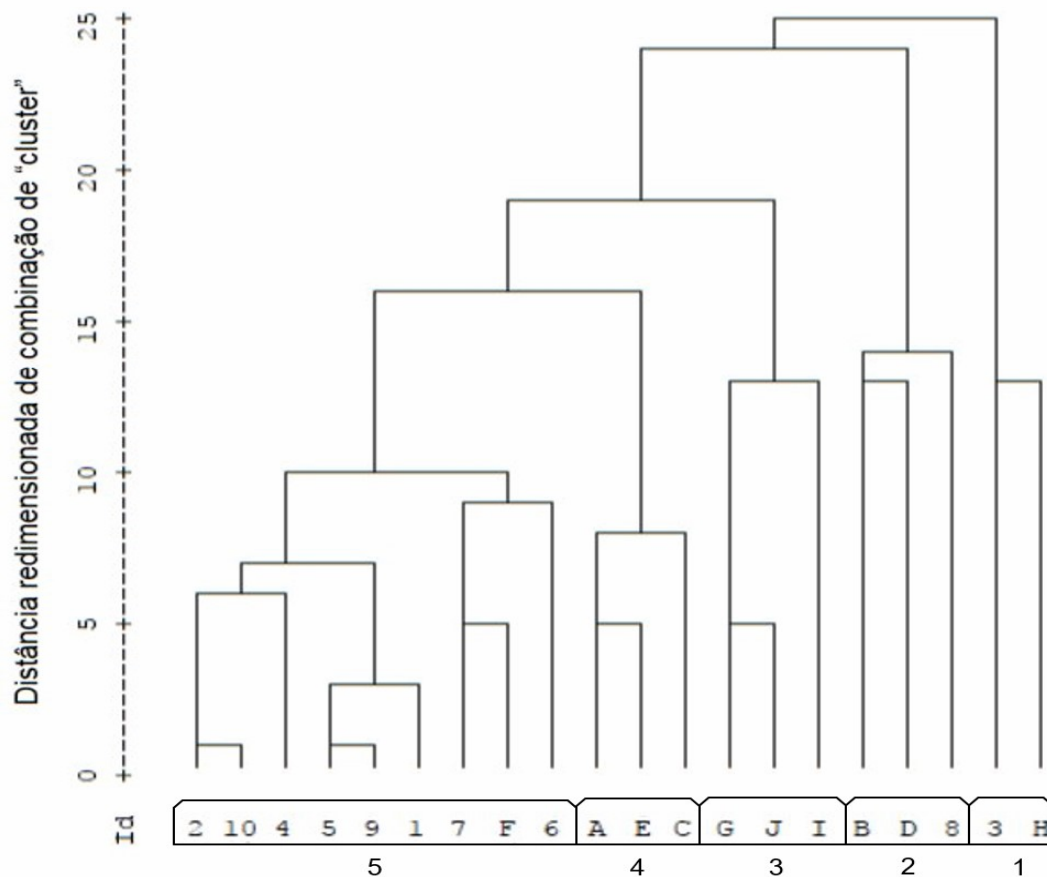


Figura 2
 Dendrograma (ligações médias entre grupos – “average linkage”)

Na Tabela V apresentam-se os valores médios para cada um dos grupos e para cada uma das variáveis observadas.

Tabela V

Valores médios para cada um dos grupos e para cada uma das variáveis

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
GABA (mg/dL)	0,03	0,04	0,05	0,07	0,02
Serotonina (µg/L)	698	602	1461	381	510
Dopamina (ng/L)	74	40	27	15	31
Adrenalina (ng/L)	15710	90009	2603	3105	4690
Noradrenalina (ng/L)	382	212	46	70	102
Nº de Observações	2	3	3	3	9

Na Figura 3 estão representados os valores médios de cada um dos 5 grupos e respectivas variáveis normalizadas ou Z-scores; são pontuações (ou valores de dados) que receberam um padrão comum. Este padrão obtém média igual a zero e desvio padrão de 1 e os valores são positivos quando estão acima da média ou negativos quando estão abaixo da média. Esta transformação e representação têm como objetivo apresentar as variáveis na mesma dimensão e salvaguardar a relatividade dos valores observados.

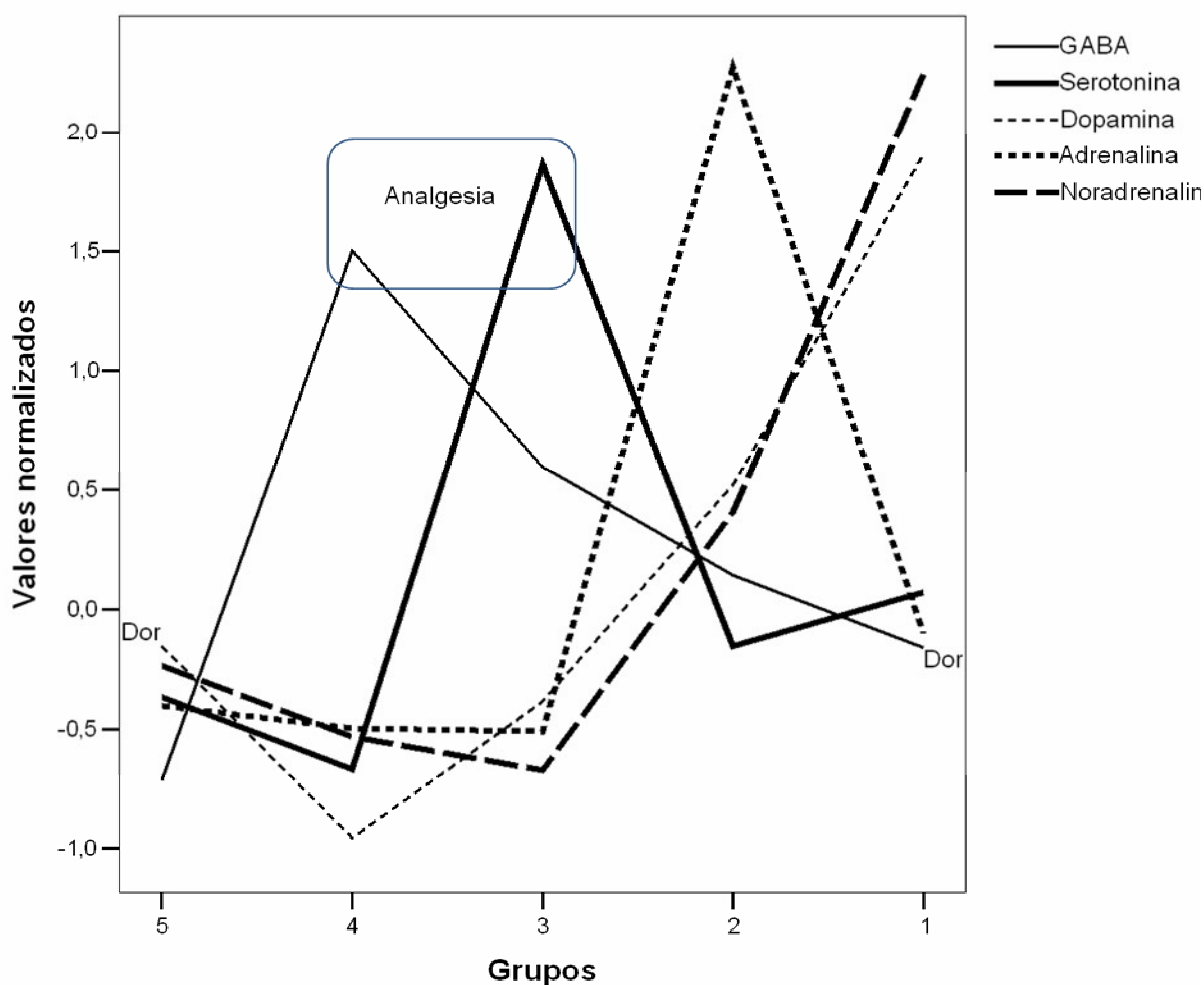


Figura 3

Representação das Variáveis Normalizadas e das Médias de cada Grupo.

Como se pode reconhecer:

- O grupo 5 caracteriza-se por apresentar baixos valores para todas as variáveis observadas, com maior incidência para o GABA.
- O grupo 4 evidencia-se por expor valores bastante elevados para GABA e valores baixos para Dopamina, Serotonina, Noradrenalina e Adrenalina.
- O grupo 3 distingue-se dos outros grupos ao manifestar valores elevados para Serotonina e valores baixos para Adrenalina, Noradrenalina e Dopamina.
- O grupo 2 caracteriza-se por revelar valores de Adrenalina muito superior aos outros quatro grupos.
- O grupo 1 em relação aos outros grupos mostra valores de Dopamina e Noradrenalina bastante superiores.

DISCUSSÃO

As circunstâncias que fazem com que a estimulações adrenérgicas se tornem pró-nociceptivas em vez de anti-nociceptivas em modelos animais permanecem mal compreendidas ^[4]. De facto, a informação disponível sobre neurotransmissores em animais é escassa e, particularmente inexistente em bovinos.

Regra geral no SN, todas as formas de activação são balanceadas por algum tipo de inibição ou inactivação, este princípio aplica-se a todos os níveis do sistema nociceptivo ^[32]. Assim, ao mesmo tempo que um sinal é transmitido por um conjunto de neurónios na medula espinhal um outro sinal inibitório é transmitido - circuito de inibição recíproca ^[10]. Estas considerações, sobre o constante reequilíbrio dos sistemas, podem impedir-nos de retirar conclusões isoladas e objectivas sobre os mecanismos da inibição da dor ao abordar o sangue circulante como única fonte de conhecimento.

O conteúdo de noradrenalina e de dopamina em diferentes regiões do SNC não é homogénea e, mesmo entre elas, existem diferenças consideráveis. ^[9]. Esta situação pode ajudar a corroborar e, contribuir para a compreensão das disparidades encontradas entre os indivíduos analisados.

O Stress é uma resposta cumulativa que resulta da interacção do animal com o seu ambiente através de receptores ^[20]. Se a dor persistir, o sistema é incapaz de tolerar o Stress de forma continuada e a produção de neurotransmissores pode estar diminuída ^[36], o que pode fortuitamente explicar a diminuição média dos parâmetros, verificada nos TL relativamente aos dos BPC.

Há que ter em conta que a adrenalina, noradrenalina e dopamina medidas no sangue traduzem a libertação destes transmissores pela glândula suprarrenal. A serotonina também é libertada em grande quantidade pelas plaquetas e pode contribuir significativamente para a sua detecção no sangue. Devem ser ponderados os rápidos processos catabólicos destes neurotransmissores.

É conhecida a plasticidade das catecolaminas em situações de medo, elevando-se em caso de perigo. Estas 2 manifestações são aqui evidentes, resultando da luta nos TL e da fuga nos BPC.

O GABA, apresentando valores mais baixos nos TL, parece demonstrar que o Organismo não incrementou a sua produção devido à "*habituação*" aos mecanismos de modulação da dor e Stress.

O limiar de percepção da dor foi determinado através dos níveis de beta-endorfina em TL e Novilhos, verificando-se que aquele limiar é muito alto ^[12]. A análise dos neurotransmissores parece contribuir para esclarecer que nos TL a sensibilidade à dor é modulada eficazmente de acordo com o Meio e a sua durabilidade.

Creemos que nos BPC, o medo induziu a subida do GABA ocasionando analgesia e que, por oposição, nos TL é provável a maior susceptibilidade à dor podendo esta, ser modulada pelos outros neurotransmissores na via descendente.

CONCLUSÃO

A autopreservação é o primeiro instinto.

Os mecanismos fisiológicos de sobrevivência responderam eficazmente ao Stress, em particular nos TL, que pela sua natureza é exponencial.

A modulação da dor tem uma enorme variabilidade entre indivíduos.

A dor persistente e o Stress permanente, adaptam os sistemas de modulação da dor devido ao circuito de inibição recíproca dos neurotransmissores.

Os resultados demonstram que estes TL bem como estes BPC, têm uma modulação similar no que tange aos neurotransmissores analisados.

O Matadouro Regional de Mafra está adequado ao manejo *ante-mortem*.

Os dados encontrados, exceptuando os da noradrenalina com valores muito próximos, apresentam médias inferiores nos TL. Em ambos os casos, não existem diferenças significativas no que respeita aos níveis das Catecolaminas e da Serotonina pois, os 2 grupos reagem com grande similitude demonstrando que, apesar dos TL terem sido feridos e, permanecerem em continuado Stress e, os BPC apenas terem passado por 2 fases de Stress, ambos modulam a dor e os efeitos do Stress de acordo com o manejo, ainda que os percursos dos animais tenham sido opostos. De todo o modo, valores mais baixos significam menor anti-nocicepção, isto é, menor controlo da dor.

Em relação ao GABA, único parâmetro significativamente diferente, com valores médios de 0,2 mg/dL para os bravos pode-se inferir que a sua

diminuição, está na base dos mecanismos de desinibição da dor, ao contrário dos BPC (0,5 mg/dL) onde *per se* aumentou a analgesia.

São necessários ulteriores estudos nomeadamente a nível dos receptores e vias neuronais para esclarecimentos imprescindíveis.

Agradecimentos

Matadouro Regional de Mafra.

Associação Portuguesa de Criadores de Touros de Lide.

Clínica de Medicina e Ortopedia Dr. Basílio de Castro, Lda.

Labamaro – Laboratório de Análises do Alto de Santo Amaro, S.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Aston-Jones, G. and Cohen, J., D. (2005). Adaptive Gain and the Role of the *Locus Coeruleus*-Norepinephrine System in Optimal Performance. *J. Comp. Neurol.* 493: Pp. 99–110. Wiley-Liss, Inc.
2. Blanchard, R., B. McKittrick, C., R. and Blanchard, D., C. (2001). Animal models of social stress: Effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiol. Behav.* 73, Pp. 261 – 271.
3. Cabrera, G., F. (2012). *Variables neuroendocrinas y su relación con el comportamiento durante la lidia del toro bravo (Bos taurus, L.)*. [Tesis Doctoral]. Facultad Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. Pp. 211.
4. Carroll, I., Mackey, S., e Gaeta, R. (2007). The role of adrenergic receptors and pain: The good, the bad, and the unknown. Seminars in: Anesthesia, *Anesth Analg.* Perioperative Medicine and Pain. 26, Pp. 17-21.
5. Cortes-Romero, C. Galindo, F. Galicia-Isasmendi, Flores, S., A. (2011). GABA: ¿dualidad funcional? ¿Transición durante el neurodesarrollo? *Rev Neurologia* 52 (11): Pp. 665 - 675.
6. Dalley, J., W. and Roiser, J., P. (2012) Dopamine, Serotonin and Impulsivity. *Neuroscience* 215: Pp. 42–58.
7. Fritz, H-C. McAuley, J., H. Wittfeld, K. Hegenscheid, K. Schmidt, C., O. Langner, S. e Lotze, Martin (2016). Chronic Back Pain Is Associated With Decreased Prefrontal and Anterior Insular Gray Matter: Results From a Population-Based - Cohort Study. *J. Pain*, Vol 17, No 1. Pp 111-118.
8. Gebhart, G., F. (2004). Descending modulation of pain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 27: Pp. 729–737.
9. Gordo, M., P., C. (1979). Distribución regional de Noradrenalina y Dopamina en el Sistema Nervioso Central de *Bos taurus L.*. *Arch. Zootec.* Vol. 28, nº 109. P.39.
10. Guyton, A., C. & Hall, J., E. (2006). *Textbook of Medical Physiology*. 11th Ed. Pp.602-603,635. ISBN 0-7216-0240-1. Elsevier Inc. 1600 John F. Kennedy Blvd., Suite 1800. Philadelphia, Pennsylvania 19103-2899.
11. Harnett, D.L. and Horrel, J.F. 1998. Statistical analysis plug-in to Microsoft Excel Version 5.0. Kaddstat Multimedia CD. Wiley. New York. USA.

12. Ilera, J., C. Gil, F. y Silván, G. (2007). Regulación Neuroendocrina del Estrés y Dolor en el Toro de Lidia (*Bos taurus L.*) Estudio Preliminar. *RCCV*. 2, Pp. 1-6. ISSN: 1988-2688.
13. James., J. (2012). Animal Instincts of the Human Body: A Psychological and Skeletal Muscular Analysis of Adrenaline on the Human Body. *PIT Journal*: Cycle 3. Extraído de: <http://pitjournal.unc.edu/article/animal-instincts-human-body-psychological-and-skeletal-muscular-analysis-adrenaline-human> acedido em 24.05.2017.
14. Kanji, G. (S/ Data). The Flight/ Fight Response in Chronic Pain. Extraído de: <http://sportsandpain.co.nz/painclinic/wp-content/uploads/2012/04/Advice-sheet-adrenaline.pdf> acedido em 24.05.2017.
15. Klein, S. (2013). [Healthy Living](http://www.huffingtonpost.com/2013/04/19/adrenaline-cortisol-stress-hormones_n_3112800.html). *HuffPost*. Extraído de: http://www.huffingtonpost.com/2013/04/19/adrenaline-cortisol-stress-hormones_n_3112800.html acedido em 23.05.2017.
16. Mandal, A. (S/ Data). Dopamine functions. *News Medical, Life Sci.* [http://www.news-medical.net/health/Dopamine-Functions-\(Portuguese\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Dopamine-Functions-(Portuguese).aspx).
17. Margis, R. Picon, P. Cosner, A., F. e Silveira, R., O. (2003) Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 25'(suplemento 1): 65-74. P. 68.
18. Marks, D., M. Shah, J., M. Patkar, A., A. Masand, P., S. Park, G-Y. and Pae, C-U. (2009). Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Pain Control: Premise and Promise. *Curr Neuropharmacol.* 7, Pp. 331-336.
19. Martins, I. De Vries, M., G. Teixeira-Pinto A. Fadel, J. Wilson, S., P. Westerink, B., H.,C. and Tavares, I. (2013). Noradrenaline increases pain facilitation from the brain during inflammatory pain. *Neuropharmacol.* 71: Pp. 299 e 307.
20. Miller, R., E. and Fowler, M., E. (2015). *Fowler's Zoo & Wild Animal Medicine*. Volume 8. Pp. 247-645. Elsevier Saunders. 3251 Riverport Lane, St. Louis Missouri 63043. USA.
21. Nascimento, B. (2009). *Aminoácidos como Transmissores*. Extraído de: <http://neuromed88.blogspot.pt/2008/09/aminocidos-como-neurotransmissores-em.html> acedido em 17.05.2017.
22. Neto, R., F., A. (2015). Como aumentar seus Níveis de Dopamina, a Molécula da Motivação. Extraído de: <http://www.robertofrancodoamaral.com.br/blog/envelhecimento/como-aumentar-seus-niveis-de-dopamina-a-molecula-da-motivacao#sthash.2eP5dIYZ.dpuf> acedido em 23.05.2017.
23. Odilia Yim & Kylee T. Ramdeen. (2015). Hierarchical Cluster Analysis: Comparison of Three Linkage Measures and Application to Psychological Data. *Tutor Quant Methods Psychol.* 11 (1), Pp. 8-21.

24. en, R., W. (2017). *GABA. Neuropsychopharmacology.: The Fifth Generation of Progress.* Extraído de: <https://books.google.pt/books?id=BKwkonZwZD0C&pg=PA166&lpg=PA166&dq=43.+Olsen,+R.,+W.+GABA.+Neuropsychopharmacology:+The+Fifth+Generation+of+Progress&source=bl&ots=caMR4-ZyxW&sig=xvx8oa2noRa Gy-yQGc55meJGcI&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwj7zuW0nIjUAhVBsRQKHfWHBIYQ6AEIOjAC#v=onepage&q=43.%20Olsen%2C%20R.%2C%20W.%20GABA.%20Neuropsychopharmacology%3A%20The%20Fifth%20Generation%20of%20Progress&f=false> acedido em 24.05.2017.
25. Peñuela, M., H., R. Uribe-Velásquez, L., F. e Valencia, J., A., S. (2011) Biomarcadores de Estrés como Indicadores de Bienestar Animal en Ganado de Carne. *Biosalud*, Vol. 10 Nº 1, Pp. 71 – 87. ISSN 1657-9550.
26. Pertovaara, A. (2013). The noradrenergic pain regulation system: A potential target for pain therapy. *Eur. J. Pharmacol.* 716: Pp. 2 – 7.
27. Pertovaara, A. e Almeida, A. (2006). *Endogenous Pain Modulation – Descending Inhibitory Systems. Handb Clin Neurol.* Vol. 81 (3rd series. Vol. 3). Pp.179-187 Jensen Editors. Elsevier B.V.
28. Reddit (2014). Extraído de: https://www.reddit.com/r/explainlikeimfive/comments/22lg36/eli5what_does_adrenaline_do_so_that_you_dont_feel/ acedido em 16.05.2017.
29. Reforma de Saúde. Adrenalina, diga não a essa droga. (2015). Extraído de: <http://reformadesaude.blogspot.pt/2006/01/adrenalina-diga-no-essa-droga.html> acedido em 23.05.2017.
30. Robertson, S. (2016). Role of Dopamine in Pain. Extraído de: <http://www.news-medical.net/health/Role-of-Dopamine-in-Pain.aspx> acedido em 24.05.2017.
31. Rozas, L., A., C. (2014). *Concentraciones de hormonas opiáceas y su relación con la respuesta al dolor en el toro de lidia.* [Tesis Doctoral]. Pp. 255. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.
32. Sandkühler, J. (2009). *The Role of Inhibition in the Generation and Amplification of Pain.* Current Topic of Pain, in: 12th World Congress on Pain. Pp. 53-68. Edited by José Castro-Lopes. IASP Press, Seattle. USA.
33. Silvério, S., M. (2013). *Farmacologia do SNA. Adrenérgicos Agonistas e Antagonistas.* Extraído de: <http://www.ufjf.br/farmacologia/files/2013/05/FI-AULA-5-Farmacologia-SNA-completo.pdf> acedido em 18.05.2017.
34. Souza, F, P. / Coordenador (1997). A dor e o controle do sofrimento. *Revista de Psicofisiologia*, Vol.1, nº 2. Pp. 1-26 Extraído de: <http://labs.icb.ufmg.br/lpf/mono2b.pdf> acedido em: 24.05.2017.
35. Souza, J., B. (2009). Poderia a Atividade Física Induzir Analgesia em Pacientes com Dor Cronica? *Rev Bras Med Esporte* – Vol. 15, No 2. Artigo de revisão. P. 146.
36. Tennant, F. (2013) The Physiologic Effects of Pain on the Endocrine System. *Pain Ther* 2: Pp. 75–86. DOI 10.1007/s40122-013-0015-x.

37. Vasconcellos, T., H., F. Pantaleão, P., F. Teixeira, D., G. Santos, A., P. e Ferreira, C., M., R. (2014). Avaliação da via noradrenérgica e dos receptores alfa-2 e beta na modulação da analgesia induzida pela estimulação elétrica nervosa transcutânea de alta e de baixa frequência. *Fisioter Pesq.* 21 (3): Pp. 202-208.
38. Viguier, F. Michot, B. Kayser, V. Bernard, J-F. Vela J-M. Hamon, M. and Bourgoin, S. (2012). GABA, but not opioids, mediates the anti-hyperalgesic effects of 5-HT7 receptor activation in rats suffering from neuropathic pain. *Neuropharmacology* 63, Pp. 1093 e 1106.
39. Weikamp, F. (S/ data). Funções da Dopamina. Consultório Organizacional da Mente. Extraído de: http://www.consultoriodamente.com/index.php?option=com_content&view=article&id=308:funcoes-de-dopamina-&catid=48:salas-de-estudos-tecnicos&Itemid=65 acedido em 23.05.2017.

REDVET: 2017, Vol. 18 N° 7

Este artículo Ref. 081705_RED VET está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080817.html> concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080817/081705.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.

Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con REDVET®- <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>